Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Ueber die Pharmakologie des Moschus

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae dentium
der Universität Bern

vorgelegt von

RENE SCHULER
von Genf
Zahnarzt in Zürich

1943

Buchdruckerei H. Möschler, Bern

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Ueber die Pharmakologie des Moschus

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae dentium
der Universität Bern

vorgelegt von

RENE SCHULER

von Genf

Zahnarzt in Zürich

1943

Buchdruckerei H. Möschler, Bern

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Emil Bürgi von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 28. Oktober 1942.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. *A. v. Muralt.*

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung

Der Moschus, ein durch seinen intensiven Geruch ausgezeichnetes Sekret des männlichen Moschustieres, Moschus moschiferus L., ist seit alters her in der Medizin verwendet worden. Bis auf die neueste Zeit führten die Pharmacopöen die Tinctura moschi als offizinelles Präparat. Sogar noch in der letzten schweizerischen Pharmacopöe, Pharmacopoea helvetica IV, wurde der Moschus angeführt.

Von den alten Aerzten wurde der Moschus bei allen möglichen Krankheiten verwendet, und in der älteren Literatur wird sein nicht zu unterschätzender Wert in der Behandlung der Kollapse hervorgehoben. Ja sogar bei Kollapsen im Verlaufe von schweren Infektionskrankheiten, wie z. B. der Typhus.

Dem Moschus wurde in der älteren Medizin auch eine antispasmodische, krampflösende Wirkung zugeschrieben. Eine dritte Indikation war die einer analeptischen Arznei, und der Moschus wurde in den älteren Lehrbüchern in der Gruppe der Encephalica analeptica, der belebenden Hirnmittel, der Excitantien neben dem Kampher und andern angeführt. Experimentelle Arbeiten sind auch in den ältern Lehrbüchern nicht zu finden. Meistens handelt es sich um Beobachtungen an Patienten, zum Teil auch um Selbstversuche, bei welchen man keine genauen Feststellungen der Moschuswirkungen finden kann.

So beobachtete J ö r g nach 0,2 bis zu 1 gr Moschus Druck und Völle im Epigastrum, Kopfschmerz, Schwindel, Schläfrigkeit mit darauffolgender allgemeiner Abspannung, zuweilen auch Muskelzittern, Zunahme der Pulsfrequenz und der Hauttemperatur, die nach einer einmaligen Einnahme bis zu 16 Stunden anhalten konnten. S u n d e l i n empfand nach 1,2 gr Moschus das Gefühl eines leichten Weinrausches und will auch eine allgemein belebende Wirkung beobachtet haben, sodass er den Moschus als Belebungsmittel für das gesamte Nervensystem betrachtet. T r o u s s e a u und P i d o u x beobachteten ein Wärmegefühl im Epigastrium mit Kopfschmerzen und Steigerung des Geschlechtstriebes. Diese Autoren haben auch ein Experiment am Hunde ausgeführt und fanden, nach 0,3 gr in die Schenkelvene injiziert, Konvulsionen mit blutigen Diarrhoen und dem Tod des Versuchstieres.

Filehne experimentierte an Fröschen. Er fand nach Einspritzung von 0,05—0,1 gr Moschus bei den Fröschen Zuckungen sämtlicher Muskeln, die auch nach Durchschneidung der motorischen Nerven anhielten, sodass der Verfasser den Moschus an die Seite des Guanidins stellte. Köller behandelt in seiner 1878 erschienenen Materia medica den Moschus in der Gruppe der Mittel, welche die Oxydationsvorgänge im Organismus und den Stoffwechsel dadurch fördern, dass sie auf die vasomotorischen Nerven erregend wirken und die Zirkulation beeinflussen. Auch er hebt die erregende Wirkung auf das zentrale Nervensystem hervor, und zwar auf Grosshirn, Medula oblongata und Rückenmark und meint, dass nach grösseren Dosen Betäubung und Schlaf eintreten. Cloëtta führt in seinem Lehrbuch der Arzneimittellehre (1881) den Moschus an, der in Dosen von 0,5 bis zu 1 gr wirksam sei, als Excitans bei Kollaps, als Antispasmodicum und auch als ein Sedativum. Nach Mitscherlich wie auch Buchheim ist die Moschuswirkung eine reflektorische, wobei durch Erregung der Geruchsnerven eine Erregung der Nervenzentren ausgelöst werde (1900).

Husemann behandelt recht ausführlich den Moschus in seinem 1883 erschienenen Handbuch der gesamten Arzneimittellehre und schreibt folgendes: „Der völlig unverdiente Misskredit, in welchen das Medikament in neuerer Zeit bei vielen Aerzten gekommen ist, erklärt sich teilweise aus den ungenügenden Dosen, in welchen man den Moschus wegen seines teuren Preises zu verordnen pflegte, teilweise dadurch, dass man ihn zur Unzeit gab, d. h. in agone, wo günstiger Ausgang unmöglich mehr erwartet werden kann. Man ist seit lange gewohnt, den Moschus als ultium refugium anzuwenden und denselben in extremis zu verabreichen, wo die ärztliche Kunst am Ende ist. Der Moschus ist im allgemeinen in allen Fällen indiziert und anderen Excitantien vorzuziehen, wenn der Kollaps im Verlaufe akuter Affektionen sich sehr rasch entwickelt und steigert, wo es also darauf ankommt, ein möglichst rasch wirkendes Mittel in Anwendung zu bringen. Die mit Moschus ausgeführten physiologischen Versuche zeigen, dass Moschus nicht allein erregend auf die Nervenzentra und in specie auf das respiratorische Zentrum, sondern auch auf das Herz wirkt."

Im Kapitel über den Moschus in der Eulenburg'schen Real-Enzyclopädie (1911) meint Rost, dass das noch von Albertus Magnus verwendete Nervinum als Erregungsmittel des zentralen Nervensystems, wie etwa der Kampher, als Antispasmodicum bei

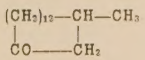
Krampfzuständen doch nicht das gehalten hat, was die alten Aerzte sich versprachen. Rost meint aber, dass, sofern dem Moschus eine erregende Wirkung auf das zentrale Nervensystem somnolenter Kranker tatsächilch zukomme, diese durch eine indirekte Wirkung infolge Erregung der Riechnerven erklärt werden müsse. Wenn durch den starken Geruchsreiz somnolente Kranke erwachen, so kann dadurch sich eine leichte Besserung der Zirkulation einstellen.

Dass der Moschus als Riechstoff allein an der angeblichen Wirkung nicht schuld sein konnte, ergibt sich aus der Tatsache, dass die ähnlich riechenden Moschus-Ersatzstoffe, wie Trinitroisobutyltoluol oder auch Trinitrobutyltoluol, von den alten Aerzten als Excitantien abgelehnt wurden.

Es war von Interesse, den Moschus auf seine Wirkung auf das vaskuläre System, wie auch auf seine krampflösende Wirkung mit modernen Methoden zu untersuchen, da mit Ausnahme einiger weniger der oben angeführten Versuche eine experimentelle Untersuchung des Moschus nicht stattgefunden hat.

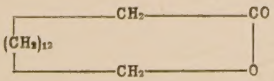
Die Untersuchung des Moschus stösst gegenwärtig auf Schwierigkeiten, da man keine Möglichkeit hat, dieses obsolet gewordene Präparat in einer guten Qualität zu finden. Es ist uns allerdings gelungen, in einer älteren bernischen Apotheke noch eine Tinctura Moschi aufzutreiben, die den Anforderungen der Pharmacopöea helvetica IV entsprach.

Ruzicka hat sich eingehend mit dem wirksamen Prinzip des Moschus befasst und konnte es als ein 1,2-Methyl-cyclopentadecanon identifizieren.



Ruzicka konnte einen anderen in der Parfumerie verwendeten Stoff, Exalton, synthetisch darstellen, der im Vergleich zum Moschusprinzip nur eine Methylgruppe weniger hat, so dass der Moschus ein Methyl-Exalton ist.

Ausgehend vom Exalton konnte Ruzicka einen weiteren ähnlich gebauten Körper herstellen, der den gleichen Moschusgeruch hat und der unter dem Namen von Exaltolide im Handel ist.



Dank der Liebenswürdigkeit der Firma Chuit, Naef & Cie. in Genf war es mir möglich, diese Präparate zu Versuchszwecken zu erhalten.

Diese Präparate, Exalton und Exaltolide wurden 1 %ig in verdünntem Alkohol gelöst und mit der alkoholischen Lösung wässrige Extrakte hergestellt. Diese wässrigen Lösungen sind nicht haltbar, nach einigen Stunden findet eine Ausfällung statt. Es mussten die Verdünnungen stets ex tempore hergestellt werden.

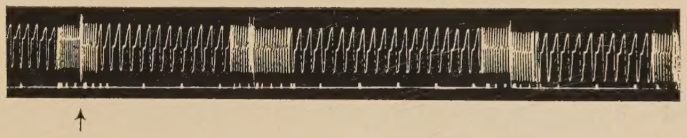
Meine Untersuchungen wurden am isolierten Herzen nach Straub, am suspendierten Herzen nach Engelmann und im Blutdruckversuch des Kaninchens ausgeführt. Ausserdem wurde mit der üblichen Methode am isolierten Darm die spasmolytische Wirkung der Moschuspräparate am künstlichen Krampf mit Bariumchlorid, bzw. Azetylcholin untersucht.

Die Versuchsresultate werden in Form der Arbeitsprotokolle wiedergegeben.

Versuche mit Exalton

a) Versuche am Engelmann'schen Herzen.

Versuch Nr. 1:



Kurve 1.

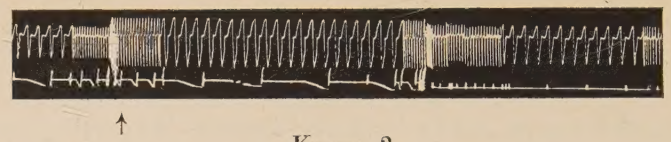
Beim Pfeil (14.25 h.) Injektion von 0,1 ccm einer Exalton-Lösung in Ringerlösung 1 : 10'000.

Gewicht des Frosches: 36 gr.

Hubhöhe	vor der Injektion	11,5 mm
	nach der Injektion	12,5 mm
	am Ende des Versuchs	12,5 mm
Frequenz	vor der Injektion	4
	nach der Injektion	3¼
	am Ende des Versuchs	3¼

Resultat: Die Hubhöhe nimmt zu, während eine Abnahme der Frequenz stattfindet.

Versuch Nr. 2:



Kurve 2.

Beim Pfeil (10.40 h.) Injektion von 0,1 ccm einer Exalton-Lösung in Ringerlösung 1 : 10'000.

Gewicht des Frosches: 39 gr.

Hubhöhe	vor der Injektion	8 mm
	nach der Injektion	13 mm
	am Ende des Versuchs	8,5 mm
Frequenz	vor der Injektion	3
	nach der Injektion	3
	am Ende des Versuchs	3

Resultat: Die Hubhöhe nimmt nach der Injektion stark zu, hingegen bis zum Ende des Versuches wieder ab; die Frequenz bleibt unverändert.

Versuch Nr. 3:

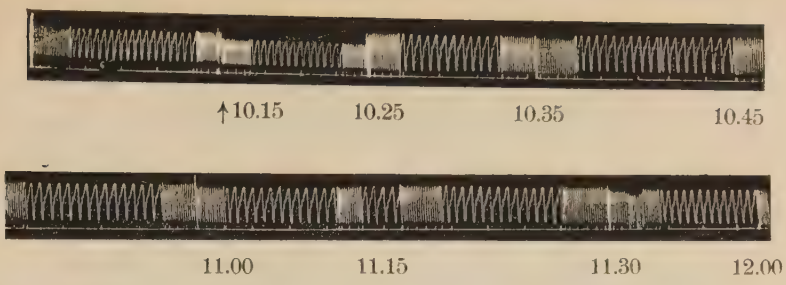
Injektion von 0,15 ccm einer Exalton-Lösung in Ringerlösung 1 : 10'000.

Gewicht des Frosches: 30 gr.

Hubhöhe	vor der Injektion	18 mm
	nach der Injektion	18 mm
	am Ende des Versuchs	19 mm
Frequenz	vor der Injektion	3 pro Min.
	nach der Injektion	3 pro Min.
	am Ende des Versuchs	3 pro Min.

Resultat: Die Hubhöhe nimmt zu, während die Frequenz unverändert blelibt.

Versuch Nr. 4:



Kurve 3.

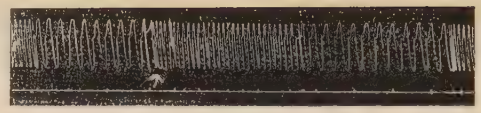
Beim Pfeil (10.15 h.) Injektion von 0,2 ccm einer Exalton-Lösung in Ringerlösung 1 : 500.

Gewicht des Frosches: 42 gr.

Hubhöhe	vor der Injektion	8 mm
	nach der Injektion	6,5 mm
	am Ende des Versuchs	10 mm
Frequenz	vor der Injektion	5
	nach der Injektion	4
	am Ende des Versuchs	4

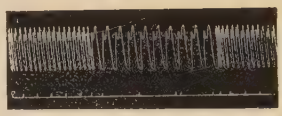
Resultat: Die Hubhöhe nimmt zu, während eine Abnahme der Frequenz stattfindet.

Versuch Nr. 5:



10.30 ↑ Exalton
1 : 1000

14.30



17.00

Kurve 4.

In obigen Kurven ist die Wirkung des Exaltons 0,1 einer 1 : 1000 wässrigen Lösung zu sehen. Die Hubhöhe ist auf diesen Kurven unverändert. Die Frequenz ist leicht verlangsamt und eine Verlängerung der Ueberleitungszacke tritt deutlich hervor.

b) Versuche am Straub'schen Herzen.

Exalton
1 : 10'000

Exalton 0,2
1 : 5000

Exalton 0,4
1 : 2500

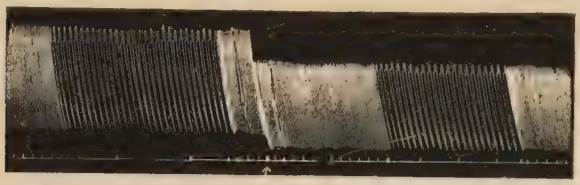
Kurve 5.

In obiger Kurve sind die Wirkungen von Exalton 1 : 10'000, 1 : 5000 und 1 : 2500 zu sehen.

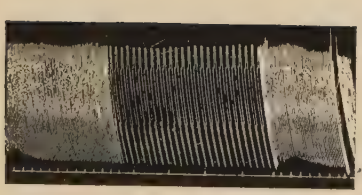
Auf jede Injektion kommt eine kleine vorübergehende Zunahme der Hubhöhe. Das Herz wird aber durch die Exalton-Eingaben deutlich geschwächt.

Versuche mit Exaltolid

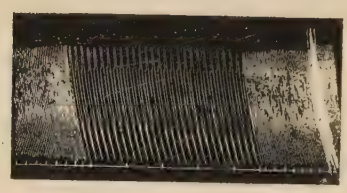
a) Versuche am Engelmann'schen Herzen.



10.15
Exaltolid 0,2
1 : 1000



10.55

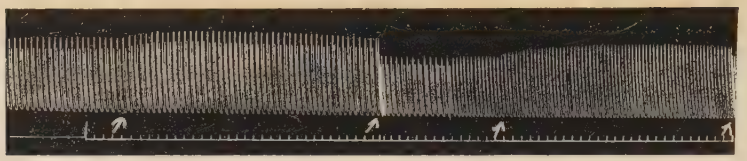


11.10

Kurve 6.

In obigen Kurven ist die Wirkung des Exaltolids in der Menge von 0,2 ccm der 1 $^{0}/_{00}$igen Lösung zu sehen. Auf eine vorübergehende Abnahme der Hubhöhe erholt sich das Herz, indem die Hubhöhe zunimmt. Die Frequenz nimmt leicht ab.

b) Versuche am Straub'schen Herzen.

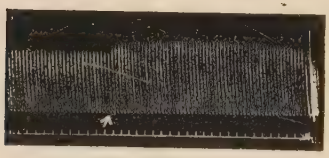


Exaltolid 0,1
1 : 10'000

Exaltolid 0,2
1 : 5000

Kurve 7.

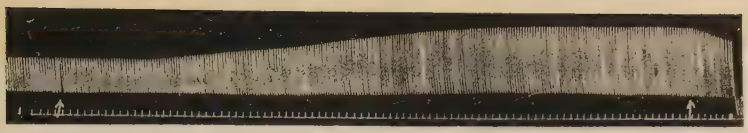
Links ist die Wirkung von Exaltolid 1 : 10'000. Das Herz schreibt mit Luciani'schen Perioden. Das Herz reagiert auf die Injektion mit einer Zunahme der Hubhöhe und erholt sich nach dem Auswaschen, sodass der Herzschlag regelmässig wird. Die Hubhöhe bleibt aber kleiner. Rechts wurde Exaltolid 1 : 5000 gegeben. Wiederum reagiert das Herz mit einer Zunahme der Hubhöhe.



Exaltolid 0,4
1 : 2500

Kurve 8.

Auf Exaltolid 1 : 2500 reagiert das Herz (gleiches Präparat) mit einer leichten Zunahme der Hubhöhe, die nach einiger Zeit leicht abzunehmen beginnt.



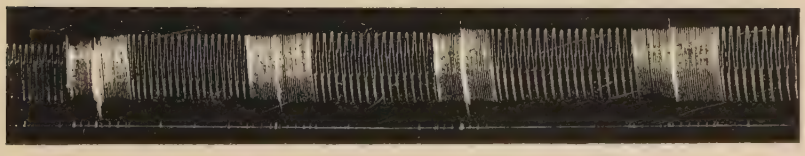
Exaltolid
1 : 2500

Kurve 9.

Zuweilen tritt die Wirkung des Exaltolids nur langsam auf, dann bleibt aber die Zunahme der Hubhöhe konstanter.

Versuche mit Tinctura moschi

a) Versuche am Engelmann'schen Herzen.



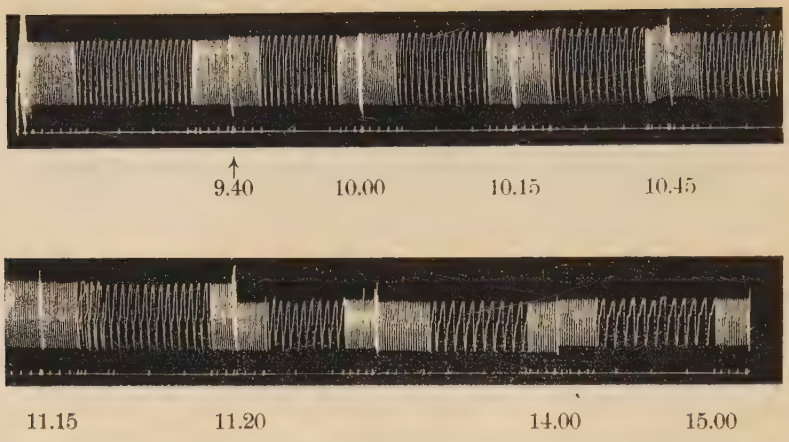
Kurve 10.

Beim Pfeil (15,20 h.) Injektion von 0,1 ccm Tinctura moschi 1 : 5000.

Gewicht des Frosches: 48 gr.

Hubhöhe	vor der Injektion	15 mm
	nach der Injektion	17 mm
	am Ende des Versuchs	20 mm
Frequenz	vor der Injektion	5½
	nach der Injektion	5
	am Ende des Versuchs	5½

Resultat: Die Hubhöhe nimmt zu, während die Frequenz abnimmt.



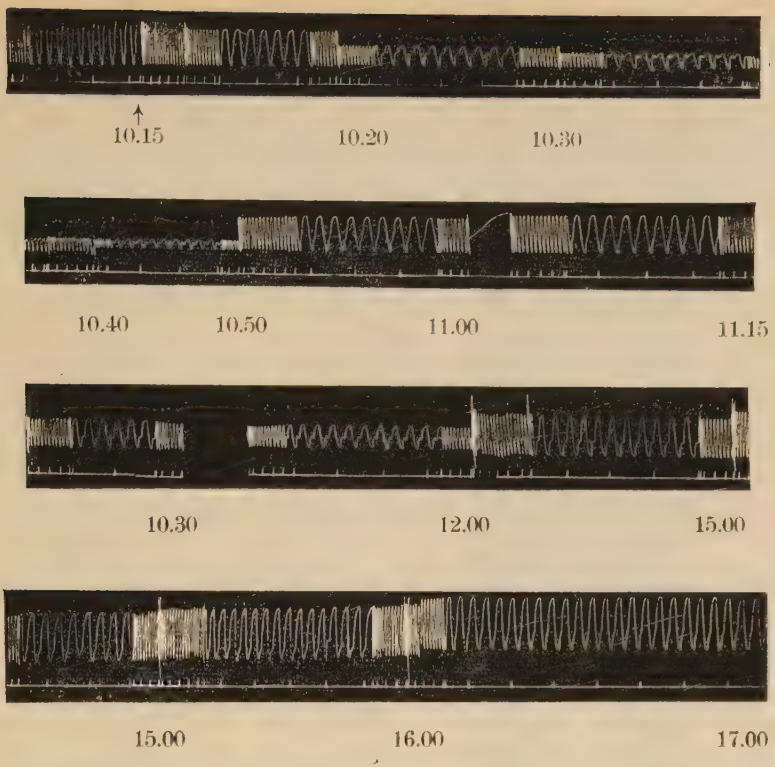
Kurve 11.

Beim Pfeil (9.40 h.) Injektion von 0,2 ccm Tinctura moschi 1 : 1000.

Gewicht des Frosches: 35 gr.

Hubhöhe	vor der Injektion	17 mm
	nach der Injektion	18 mm
	am Ende des Versuchs	13 mm
Frequenz	vor der Injektion	5
	nach der Injektion	5
	am Ende des Versuchs	3½

Resultat: Nach anfänglicher Zunahme während 45 Minuten nimmt die Hubhöhe ab. Abnahme der Frequenz.



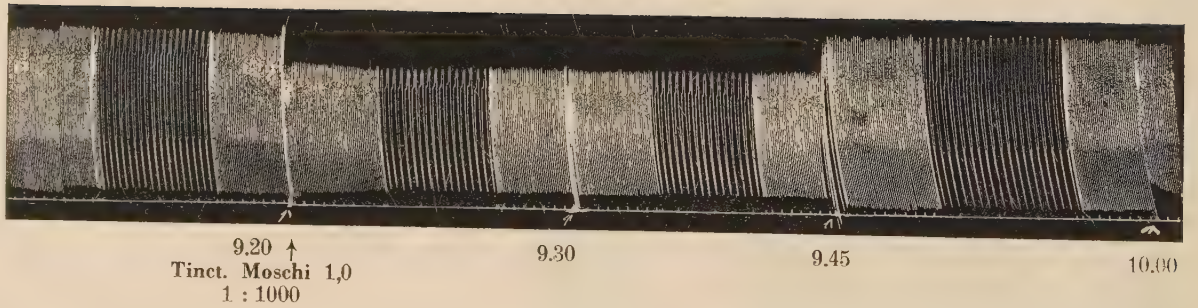
Kurve 12.

Beim Pfeil (10.15 h.) Injektion von 0,2 ccm Tinctura moschi 1 : 500.

Gewicht des Frosches: 50 gr.

Hubhöhe	vor der Injektion	12 mm
	nach der Injektion	9,5 mm
	am Ende des Versuchs	14,5 mm
Frequenz	vor der Injektion	3
	nach der Injektion	3
	am Ende des Versuchs	3

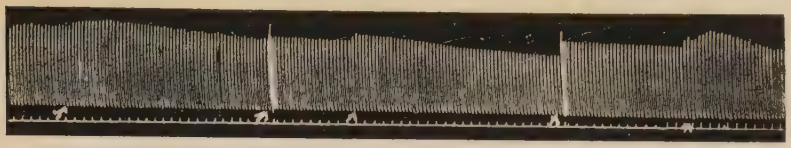
Resultat: Nach der Injektion nimmt die Hubhöhe ab, nach 50 Minuten erfolgt eine Zunahme und nach 4 Stunden eine erneute starke Zunahme. Die Frequenz bleibt unverändert.



Kurve 13.

Auffallend ist in der oben stehenden Kurve die Wirkung der Tinctura moschi 1 : 1000, bei der nach der Eingabe der Tinktur eine Abnahme der Hubhöhe eintrat mit einer Abnahme der Frequenz; nach 30 Minuten nahm aber die Hubhöhe wieder zu, und zwar stärker als die Norm; die Frequenz bleibt gleich herabgesetzt.

b) Versuche am Straub'schen Herzen.



Tct. Moschi 0,1
1 : 10'000

idem 0,2
1 : 5000

idem 0,4
1 : 2500

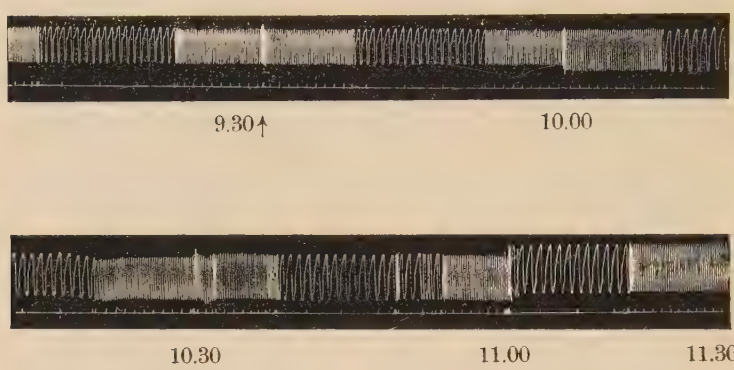
Kurve 14.

Tinctura moschi 1 : 10'000, 1 : 5000, 1 : 2500 wie auch 1 : 1000 machen geringe vorübergehende Hubhöhenzunahmen.

c) Versuche am Froschherzen mit kalziumfreier Ringerlösung.

Am isolierten Froschherzen, das durch kalziumfreie Ringerlösung geschädigt war, konnten wir keine fördernde Wirkung beobachten, weder durch Exalton noch durch Exaltolid oder Tinctura moschi.

Dank dem Entgegenkommen von Herrn Prof. Rosenthaler erhielten wir reine Präparate von Xylolmoschus und Ketonmoschus. Wie die unten angeführten Kurven besagen, konnten wir mit diesen Ersatzpräparaten des Moschus in auffallender Weise genau die gleichen Wirkungen beobachten. (Xylol-Moschus = Trinitrobutylxylol.)

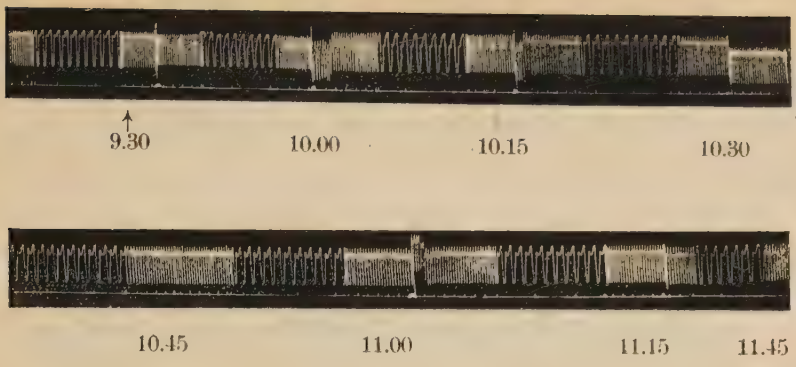


Kurve 15.

Beim Pfeil (9.30 h.) Injektion von 0,2 ccm Keton-Moschus 1 : 1000.

Hubhöhe	vor der Injektion	9,5 mm
	nach der Injektion	9,5 mm
	am Ende des Versuchs	13 mm
Frequenz	vor der Injektion	5
	nach der Injektion	5
	am Ende des Versuchs	4

Resultat: Die Hubhöhe nimmt zu, während die Frequenz abnimmt.



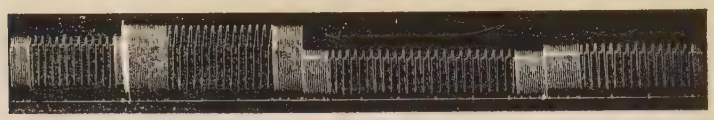
Kurve 16.

Beim Pfeil (9.30 h.) Injektion von 0,3 ccm Xylol-Moschus 1 : 500.

Hubhöhe	vor der Injektion	10 mm
	nach der Injektion	9 mm
	am Ende des Versuchs	10 mm
Frequenz	vor der Injektion	4½
	nach der Injektion	5
	am Ende des Versuchs	4

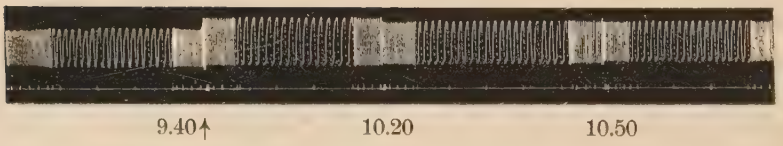
Resultat: Nach einer anfänglichen Abnahme bleibt die Hubhöhe konstant und nach einer anfänglichen Zunahme bleibt auch die Frequenz gleich.

Die Wirkungen der Moschus-Präparate (Keton- oder Xylolmoschus) waren so auffallend identisch mit den des natürlichen oder synthetischen Moschus, dass wir annehmen mussten, es könnte sich um die Wirkung der kleinen Mengen des Lösungsmittels, des Alkohols, handeln. Wir führten dann Parallelversuche mit dem Alkohol in den entsprechenden Konzentrationen durch und fanden folgendes:



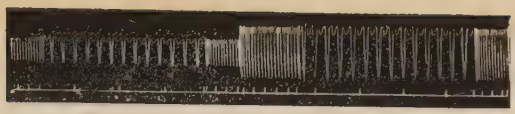
Versuch mit Exaltolide
(10.25 h. 0,2 ccm einer Lösung 1 : 500)

Kurve 17.



Versuch mit 0,2 ccm Alkohol 1 : 500
Injektion 9.40 h.

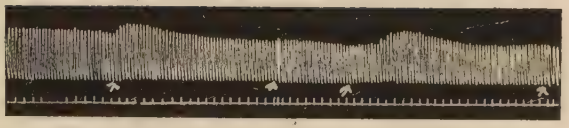
Kurve 17a.



10.30 11.00

Versuch mit 0,2 ccm Alkohol 1 : 500
Injektion 10.30 h.

Kurve 18.



Alkohol Tct. Moschi

Kurve 19.

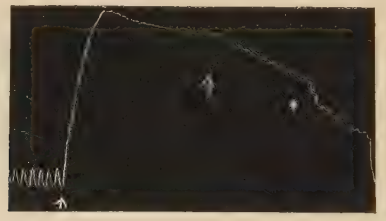
In der Kurve 19 sind zwei Parallelversuche mit Alkohol und mit Tinctura moschi in der gleichen Konzentration 1 : 2500. Die Hubhöhenzunahmen sind in beiden Fällen identisch.

Versuche am Blutdruck

Der Blutdruck des Kaninchens (blutige Methode) wird durch die angewandten Präparate Exalton, Exaltolid und Tinctura moschi nicht beeinflusst.

Spasmolyseversuche

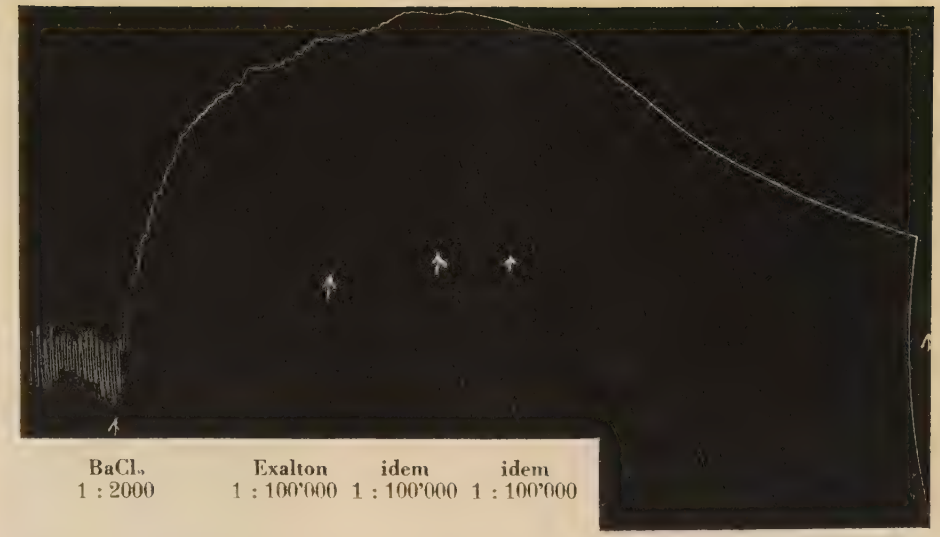
Wie in der Einleitung erwähnt, wurden die Moschus-Präparate als Antispasmodica viel verwendet. Es war von Interesse, die krampflösende Wirkung der von uns untersuchten Stoffe bei künstlichen Krämpfen mit Bariumchlorid bzw. Azetylcholin am Darme zu untersuchen.



Acetylcholin 1 : 1'000'000 Exalton 1 : 10'000 idem 1 : 10'000

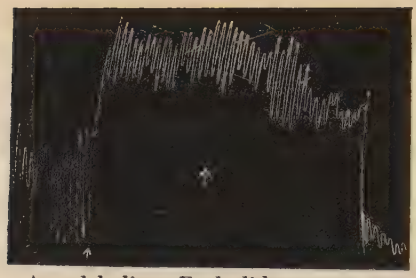
Kurve 20.

Azetylcholin 1 : 1'000'000 bewirkt einen starken neurogenen Spasmus, der durch zweimalige Eingabe von Exalton je 1 : 10'000 zum grössten Teil gelöst wird.



Kurve 21.

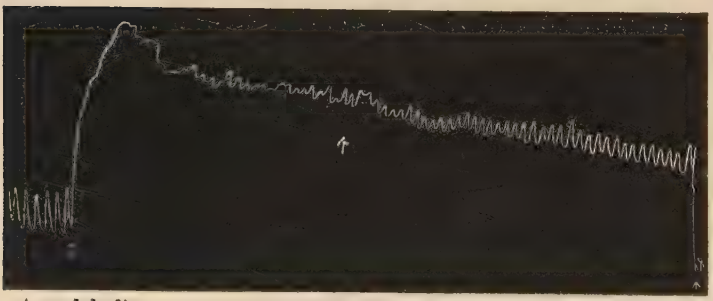
Bariumchlorid 1 : 2000 bewirkt einen starken Krampf, der durch eine dreimalige Eingabe von Exalton 1 : 100'000 zum Teil gelöst wird.



Acetylcholin 1 : 1'000'000 Exaltolid 1 : 100'000

Kurve 22.

Exaltolid ist imstande, den Azetylcholin-Krampf nur zum Teil zu beeinflussen (leichte Knickung).



Acetylcholin 1 : 1'000'000 Exaltolid 1 : 10'000

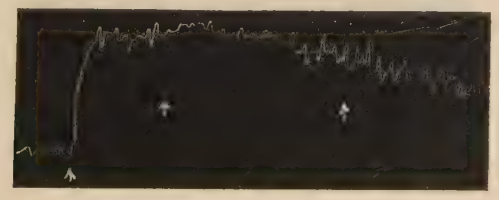
Kurve 23.

1 : 10'000 Exaltolid hat keine spasmolytische Wirkung, hingegen nimmt unter dem Einfluss von Exaltolid die Peristaltik zu.

$BaCl_2$	Exaltolid	Tct. Moschi	Tct. Moschi
1 : 2000	1 : 10'000	1 : 10'000	1 : 10'000

Kurve 24.

Am Bariumchlorid-Krampf ist das Exaltolid unwirksam, hingegen ist es möglich, mit grösseren Dosen der Tinctura moschi den Krampf zu lösen.



Acetylcholin	Tct. Moschi	idem
1 : 1'000'000	1 : 100'000	1 : 100'000

Kurve 25.

Tinctura moschi 1 : 100'000 in zweimaligem Ansatz hebt den Krampf nur wenig auf, hingegen nimmt die Peristaltik auf der Höhe des Krampfes zu.

Acetylcholin 1 : 1'000'000 | Tct. Moschi 1 : 10'000 | idem 1 : 10'000

Kurve 26.

1 : 10'000 Tinctura moschi heben den Azetylcholin-Krampf zum Teil auf.

Mit den entsprechenden Dosen Alkohol wurden Parallelversuche durchgeführt, sowohl am Azetylcholin- wie auch am Bariumchlorid-Krampf. Dieselben sind negativ ausgefallen (siehe untere Kurven).

$BaCl_2$ Alkohol

Kurve 27.

Acetylcholin Alkohol Alkohol

Kurve 28.

Zusammenfassung

Mit der käuflichen Tinctura moschi (Ph. H. IV), wie auch mit den synthetisch dargestellten Exalton und Exaltolid wurden die folgenden Versuche angestellt:

1. Am isolierten Herzen nach Straub bewirkten die untersuchten Substanzen eine Hubhöhenzunahme, die aber nicht auf die Stoffe selber, sondern auf das Lösungsmittel Alkohol zurückgeführt werden konnte.
2. Am nach Engelmann suspendierten Froschherzen wurden ebenfalls Hubhöhenzunahmen mit leichten Bradycardien beobachtet, die ebenfalls von dem Alkohol als Lösungsmittel herrührten.
3. Der Blutdruck des Kaninchens wird von diesen Stoffen nicht beeinflusst.

   Das vaskuläre System wird somit von den Moschus-Präparaten in keinem Sinne beeinflusst.
4. Hingegen konnten wir mit allen drei Substanzen eine geringe spasmolytische Wirkung feststellen, und zwar wurde sowohl der neurogene wie auch der myogene Krampf abgeschwächt.

Herrn Dozenten Dr. Gordonoff bin ich für die Ueberlassung des Themas dankbar.